

3 ビタミンE及びその類縁体の効率的な不斉合成法の開発

石原 一彰

【目的】 ビタミン E に代表される光学活性クロマン類は多彩な生理活性を有するテルペノイドの仲間であり、医薬品やサプリメントとして高い需要がある。世界のビタミン E 市場は 5.5 万トンであり、そのうち 5 万トンは安価な鎖状テルペン由来の合成品である。天然ビタミン E は光学活性であるが、合成ビタミン E のほとんどはラセミ体 (1.1 IU/mg) である。ビタミン E の生理活性はその主成分である (R,R,R)- α -トコフェロール (1.49 IU/mg) が最も強い。また、驚くべきことに近年になって α -トコトリエノールの抗酸化作用が α -トコフェロールの 40~60 倍であることがわかり、さらに注目が集まっている。このような状況において、光学純度の違いにより薬理活性の強さも薬理作用も異なる共通クロマン骨格を有する α -トコフェロール、 α -トコトリエノール、トロロックスなどのキラル生理活性物質については、不斉合成によって望む薬理活性の高いエナンチオマーを選択的に合成するのが理想的であり、光学活性クロマン類の効率的合成法の開拓は経済的にも環境的にも急務である。そこで、本研究課題では入手容易で安価な鎖状テルペンを原料に、高付加価値のある光学活性な α -トコトリエノール、 α -トコトリエノール、トロロックスを短段階で大量生産するための不斉合成技術の開発を目的とする。

【方法】 既に我々はビタミン E 類に共通するクロマン骨格の触媒的不斉合成法としての応用が期待される方法として次の二通りの方法を開発済みである。一つはキラル Lewis 塩基触媒 1 によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応である (K. Ishihara et al. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 6039–6043)。もう一つの方法はキラルヨウ素触媒 2 を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応である (K. Ishihara et al. Science 2010, 328, 1376–1379)。この二つの不斉触媒反応を鍵段階に、ビタミン E 類に共通するクロマン骨格の触媒的不斉合成及びその反応を鍵とする薬理活性物質の全合成を検討した。

【結果】 まず、一つ目の方法として、キラル Lewis 塩基触媒 1 によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応を鍵段階に光学活性クロマン類の不斉合成を検討した。光学活性クロマン類の一つである α -トコフェロールは 2,3,5-ジヒドロキノンとイソフィトールから一段階でエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応の原料が合成できる可能性がある (K. Ishihara et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5731–5733)。次に、二つ目の方法として、キラルヨウ素触媒 2 を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応を鍵段階に光学活性クロマン類の不斉合成を検討した。

不斉触媒反応を鍵段階に用いるビタミン E 類の不斉合成

